



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
"DR. ERNESTO *CHE* GUEVARA DE LA SERNA"  
PINAR DEL RÍO

## **MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS PRENATALES DE LAS ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **Markers of chromosomal abnormalities in Prenatal Ultrasonograms: A review**

Liset Juan Simón<sup>1</sup>, Dr. Jesús Juan Rodríguez<sup>2</sup>.

1. Estudiante de cuarto año de la Carrera de Medicina. Alumna Ayudante de Imagenología.
2. Especialista de Segundo Grado en Pediatría y Genética Clínica. Profesor Auxiliar de Pediatría.

## RESUMEN

Las cromosomopatías constituyen un importante problema de salud, y representan aproximadamente el 0.63% de los recién nacidos, 50-60% de los abortos espontáneos y 5% de los mortinatos. En 1968 se realizó el primer diagnóstico citogenético prenatal y a partir de 1983 se introdujeron paulatinamente marcadores bioquímicos prenatales (AFP, GCh, Estriol no conjugado, hasta los más recientes: proteína A del plasma e inhibina A dimérica). El desarrollo y modernización de los equipos de ultrasonografía ha permitido detectar hallazgos que pueden ser reconocidos como verdaderos marcadores ultrasonográficos prenatales de cromosomopatías. Entre estos marcadores se encuentran: la translucencia nuchal, el pliegue nuchal, anomalías cardíacas, atresia duodenal, quistes del plexo coroideo, biometría de huesos largos, hipoplasia del hueso nasal, pielectasia e hiperecogenicidad intestinal. El objetivo de esta investigación es realizar un exhaustivo análisis de estos marcadores ultrasonográficos prenatales, destacando en las conclusiones la importancia y ventajas que tiene aplicar una estrategia implementando estos avances a la atención médica de todas las embarazadas como parte del Programa Nacional de Atención Materno Infantil.

Palabras clave: MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS PRENATALES – CROMOSOMOPATÍAS – ATENCIÓN MEDICA PRENATAL.

## ABSTRACT

Chromosomal abnormalities are considered an important health condition representing almost the 0.63% of the newborns, 50 -60% of miscarriages and a 5% of stillbirth. In 1968 the first prenatal cytogenetic diagnosis was made and from year 1983 on, prenatal biochemical markers (AFP, GCh, non conjugate oestriol, until the new plasmatic A protein and A dymeric inhibin were introduced, gradually. The development and the modern ultrasound devices have been able to recognize those findings which can be real markers in prenatal ultrasonograms of chromosomal abnormalities, among these the nuchal translucence, nuchal folder, cardiac abnormalities, duodenal atresia, choroidal plexus cysts, biometry of large bones, nasal bone hypoplasia, pyelectasis and intestinal hiperecogenicity. The present study is aimed at performing a comprehensive analysis of these markers in the prenatal ultrasonograms showing in conclusions the progress in the medical care of pregnant as part of the National Mother-Child Program.

Key words: MARKERS IN PRENATAL ULTRASONOGRAMS, CHROMOSOMAL ABNORMALITIES, PRENATAL MEDICAL CARE

## **INTRODUCCION**

Las cromosomopatías son un importante problema de salud, su frecuencia aproximada varia dependiendo del material estudiado, en abortos espontáneos 50-60%, en recién nacidos 0.63%, en deficientes mentales alrededor de 20%, en parejas con perdidas gestacionales diversas 8% y en varones infértiles 6%(1).

En 1968 fue hecho el primer diagnóstico prenatal citogenético de Síndrome Down (SD) basado en selección de embarazadas por avanzada edad materna estudiadas por amniocentesis, lo cual se introdujo inmediatamente en la práctica médica habitual (1-2). En 1983 se demostró que bajas concentraciones de alfafetoproteína (AFP) podían estar asociadas a SD, como su valor predictivo era mas bien bajo(2), en 1988 se incorporaron otros marcadores bioquímicos como el estriol no conjugado y la gonadotropina coriónica humana hasta los mas recientes: la proteína A del plasma y la inhibina A dimérica. Estos métodos, que usan marcadores bioquímicos se han introducido paulatinamente en la práctica médica en medios desarrollados con diferentes grados de eficacia e índices de falsos positivos variables (1-3).

El desarrollo y modernización de los equipos de ultrasonografía han permitido identificar prenatalmente hallazgos que relacionados con las anomalías cromosómicas pueden perfectamente ser reconocidos como marcadores, entre estos se encuentran: la translucencia nuchal ( mayor que 3 mm entre la 11-14 sem.), el pliegue nuchal (6 mm o más en el segundo trimestre), anomalías cardiacas, atresia duodenal, quistes del plexo coroideo, longitud femoral, longitud humeral, hipoplasia del hueso nasal, pielectasia e hiperecogenicidad intestinal (4-10).

Hasta hace poco eran apreciados con ultrasonografía bidimensional (2D) pero con el advenimiento del ultrasonografía tridimensional (3D) se ha ganado en mayor eficiencia y calidad de las imágenes observadas, aunque siempre será muy importante la habilidad y experiencia del observador ultrasonidista (11-13).

Con las modernas técnicas de ultrasonido 3D y 4D que hoy en día existen en lo que a detección de malformaciones fetales se refiere se han logrado una sensibilidad que oscila entre un 50 – 80 % y una especificidad cercana al 98% lo que son resultados extraordinarios e inimaginables hasta hace una década (14-15).

### **OBJETIVOS DE ESTE TRABAJO:**

Realizar un análisis actualizado de las aplicaciones del Ultrasonido Diagnóstico en la identificación de hallazgos ultrasonográficos que han sido planteados como útiles marcadores para la detección prenatal de cromosomopatías y así mismo destacar las ventajas de aplicar una estrategia, implementando estos avances médicos.

## **DESARROLLO**

Es una realidad que el análisis de los cromosomas fetales es el procedimiento de elección para saber si un feto es portador de una cromosomopatía. Desdichadamente, los métodos invasivos para obtener células fetales (amniocentesis a partir de la semana 15 del embarazo y biopsia de vellosidades coriónicas (BVC) a partir de la semana 11 de embarazo) incrementan el riesgo de pérdidas gestacionales, estimándose para amniocentesis un riesgo de aborto

iatrogénico del 0.3 al 0.5 % y para la BVC entre un 0.5 a 1.0 %(2-3,6). Por esta razón los programas de pesquiasaje para cromosomopatías fetales mediante el uso de presuntos marcadores bioquímicos o ultrasonográficos tienen entre sus principales objetivos el limitar el número de embarazadas enviadas para estudio citogenético prenatal a solo aquellas gestantes en que los marcadores han establecido un elevado riesgo de ser portadora de un feto con una cromosomopatía, independientemente de su edad (1-6).

Las opciones de pesquiasaje por marcadores bioquímicos se están desarrollando en varios países desarrollados y su uso crece rápidamente. En lo adelante profundizaremos en los llamados marcadores ultrasonográficos (1, 8-9).

Según la información más reciente de la literatura médica consultada los hallazgos ultrasonográficos prenatales que han sido relacionados más frecuentemente asociados a cromosomopatías y que por la frecuencia con que tal asociación se presenta han recibido la categoría de "marcadores" ultrasonográficos principales son: a) Hiperecogenicidad intestinal, b) Ecogenicidad focal del corazón fetal c) Biometría fetal de huesos largos, d) Pielectasia, e) Quistes del plexo corioideo, f) Translucencia nual, g) Pliegue nual y f) Hipoplasia del hueso nasal (1,3,12-16).

#### MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS:

##### 1. Hiperecogenicidad intestinal (1, 3, 8-9).

Este hallazgo ha sido clásicamente relacionado con el diagnóstico prenatal de fibrosis quística. La asociación de intestino hiperecogénico y Síndrome Down (SD) está bien documentada en la literatura. Se puede observar comúnmente en etapas tardías del primero y segundo trimestre de la gestación. Si se presenta solamente en el tercer trimestre puede ser una manifestación tardía de SD. Su asociación con AFP elevada es signo de mal pronóstico fetal, pero su aparición temprana en el segundo trimestre incrementa en 5,5 veces el riesgo de anomalías cromosómicas considerándose uno de los más importantes de los marcadores. No obstante se ha reconocido también que un incremento en la ecogenicidad abdominal debe ser interpretado con cautela ya que en algunos fetos puede ser normal y la diferencia entre lo anormal y lo normal es muy subjetivo, en ocasiones.

##### 2. Ecogenicidad focal en el corazón fetal (1, 3,14).

Hay datos que indican que la presencia de una ecogenicidad cardiaca intraventricular incrementa el riesgo de aneuploidia fetal, encontrándose en estudios efectuados riesgos relativos hasta de un 3.30% de aneuploidias cuando se comparan con fetos sin ecogenicidad cardiaca focal. Se considera así que cuando esto se observa debe informarse a las gestantes de la asociación estadística de ella y SD por resultar significativa. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la ecogenicidad cardiaca focal en la predicción de SD son variables y han sido estimados en 18%, 98%, 13% y 98%, respectivamente. Las técnicas de ecografía 3D proporcionan unas imágenes tan buenas del corazón, que es factible incluso determinar si las válvulas cardiacas están funcionando correctamente y ofrece importantes ventajas sobre las técnicas 2D en este tipo de diagnóstico complejo.

### 3. Biometría fetal de huesos largos (1, 3, 6, 8-9).

La eficacia de la biometría fetal de los huesos largos durante el segundo trimestre utilizada como marcador de defectos cromosómicos es reconocida desde hace varios años, siendo especialmente útiles para detectar trisomía 21(SD) como un recurso tanto de mujeres con alto como con bajo riesgo. Un acortamiento femoral aislado incrementa el riesgo basado en edad materna en 2,5 veces si está por debajo de un 5º percentil para la edad gestacional, de igual forma que un índice LF actual / esperado  $< 0.92$ . Un acortamiento del húmero (observado / esperado  $< 0.90$ ) solo y/o asociado con otros marcadores tiene una alta sensibilidad para la detección de SD. Un húmero corto combinado con una pequeña circunferencia abdominal (observado / esperado  $< 0.92$ ) o a un defecto anatómico tiene una sensibilidad de un 46.7% para algún defecto cromosómico, también a un índice DBP / LF  $> 1.80$  se le concede valor predictivo de riesgo para S. Down. Dicho de otro modo se puede afirmar que una longitud normal de huesos largos reduce sustancialmente el riesgo de SD o de cualquier otra anomalía cromosómica.

### 4. Pielectasia (1, 5-6, 8-9).

La pielectasia renal sola o en combinación es un importante marcador de los tejidos blandos para anomalías cromosómicas. La pielectasia es más frecuentemente detectada por ultrasonido de alta resolución, transvaginal, en la primera mitad del embarazo que en la segunda mitad. Cuando se detecta tempranamente en el embarazo puede estar asociada a un riesgo aumentado de cariotipo fetal alterado. Es reconocido actualmente que en general, la pielectasia incrementa el riesgo de SD en 1,5 veces. Sin embargo, el mayor problema de usar la pielectasia como marcador es su elevado índice de falsos positivos luego su uso predictivo aislado por su baja especificidad debe ser combinado con otros marcadores.

### 5. Quistes del plexo coroideo (1, 3, 7-9).

Desde el reporte inicial en 1984 de la detección en el segundo trimestre por ultrasonido de los quistes del plexo coroideo ha sido considerado un marcador de riesgo incrementado para trisomía 18, y se ha demostrado también que no está significativamente asociado a aneuploidias diferentes a trisomía 18. De tal manera que si está asociado a otras anomalías el riesgo puede llegar a ser de un 48%. La prevalencia de quiste del plexo coroideo aislado se ha estimado en 0.90% sin trisomía 18, y entre fetos con trisomía 18 ha llegado a observarse un 6,7%. Recientemente un completo estudio sobre este tema obtuvo un odds para quiste del plexo coroideo aislado de 7.09. Por lo que, en presencia de quiste del plexo coroideo aislado, en el segundo trimestre del embarazo, el riesgo previo de trisomía 18 basado en la edad materna (existen tablas conocidas que lo reflejan) se puede multiplicar por 7.09 para obtener el riesgo individual de trisomía 18 y permitir el asesoramiento exacto de la paciente.

Los quistes del plexo coroideo pueden ser visualizados por ultrasonido bidimensional, se localizan en los ventrículos laterales y en menor proporción en el tercer ventrículo. Los quistes del plexo coroideo necesitan ser distinguidos del corpus striatum normal, que puede producir una apariencia similar. El ultrasonido tridimensional facilita este diagnóstico diferencial al precisar mejor los detalles anatómicos de la región.

Se ha recomendado establecer diagnóstico prenatal citogenético (DCP) como necesario solo si el quiste del plexo coroideo se acompaña de otras anomalías o el pesquiasaje con marcadores bioquímicos resulta anormal o se estimen riesgos predictivos en los quistes del plexo coroideos aislados superiores a 1: 200, según la metodología que explicamos en párrafos anteriores. También debe de hacerse DCP si el quiste es grande y persistente o si es bilateral. En la práctica se ha observado también que algunos quistes desaparecen entre las semanas 24 y 32 del embarazo y algunos autores han referido que la observación de quistes del plexo coroideo en gestaciones normales oscila entre un 0,2 y un 2,5 %.

## 6. Translucencia nuchal (1,3-4,10-14).

La translucencia nuchal (TN) es debida a edema en la región de la nuca fetal y puede ser visualizada por ultrasonido tempranamente en el embarazo (10-14 semanas) representando una común expresión de trisomias (13, 18 y frecuentemente 21), defectos estructurales y síndromes genéticos. Es una condición muy heterogénea en sus causas.

El primer reporte sobre mediciones de TN data de 1990 y desde ese entonces una longitud de TN de 3 mm o más se ha encontrado ser un útil marcador para anomalías cromosómicas fetales y se conoce que existe una relación entre la cantidad de líquido en la parte posterior del cuello fetal y la probabilidad de una cromosomopatía, reconociéndose una tasa de detección de un 70 a un 75 %.

No obstante las mediciones de TN por ultrasonido bidimensional tiene sus limitaciones por la subóptima posición fetal, la observación inapropiada de la sección sagital media del feto, la proximidad de la región de la nuca a la membrana amniótica y el pequeño tamaño de la estructura medida, estos factores negativos pueden afectar la calidad de las mediciones. Estos problemas son superados en gran medida con el ultrasonido 3D.

Un aspecto muy importante al realizar esta medición es el tiempo requerido para examinar la TN por lo que se recomienda no sea realizada durante un examen de rutina ultrasonográfico para lograr un máximo de calidad en las condiciones en que se realiza el examen. El ultrasonido 3D con examen de la vista de sección sagital media fetal puede visualizar el 100% de la TN, diferenciando adecuadamente la región nuchal fetal de la membrana amniótica y logrando medición de TN con una reproducibilidad superior al ultrasonido 2D, incrementando la eficacia de los programas de pesquiasaje. Actualmente se investigan en algunos centros desarrollados para determinar las posibilidades adicionales de esta medición y el efecto de la acumulación de líquido en un feto que tiene un patrón cromosómico normal.

## 7. Pliegue nuchal (1, 5,8-9).

El pliegue nuchal fetal observado con ultrasonido 2D es usualmente reconocido en el segundo trimestre como marcador con mediciones de 6 mm o más, los índices de falsos positivos son de aproximadamente 0.3 % y su especificidad en casos de Síndrome Down muestra resultados muy variables entre los diferentes autores pudiendo llegar hasta un 43 %. Es un marcador de valor predictivo variable pero que unido a otros marcadores como el acortamiento femoral (índice LF actual / esperado  $< 0.92$  e índice DBP / LF  $> 1.80$ ), acortamiento humeral ( LH actual / esperado  $< 0.90$ ) y la displasia del centro de osificación de la falange media del quinto dedo en el caso del Síndrome Down ha mostrado una aceptable sensibilidad; además de ser útil en otras entidades diferentes al S. Down como el higroma quístico y el Síndrome de Turner.

## 7. Hipoplasia del hueso nasal (1,15-16).

Se han reportado resultados provisionales de estudios de pesquiasaje ecográfico basados en la ausencia del hueso nasal que indican que hay un incremento (150 veces) de la probabilidad de trisomía 21 cuando el hueso nasal está ausente. No obstante, investigaciones recientes muestran que esta técnica no es fácil de aplicar como una modalidad de pesquiasaje en una población no seleccionada.

Un enfoque integral sobre el tema:

La combinación de la TN con el análisis de los marcadores bioquímicos séricos, en el primer trimestre de embarazo, incrementa la sensibilidad de la detección de la trisomía 21 hasta en un 85 % (12-13). Estos criterios de riesgo remplazarían al "injusto" criterio de la edad materna superior a los 35 años por la identificación de un "grupo de riesgo" (de manera completamente voluntaria", lo cual redundará en una relación más favorable entre la incidencia de abortos iatrogénicos debido a técnicas invasivas (amniocentesis y BVC) y el número de fetos con trisomía 21 encontrados. En otras palabras, menos abortos de fetos "sanos" además del impacto económico y social que tendría implementar tal estrategia.

Investigaciones prospectivas sobre hipoplasia del hueso nasal están pendientes aun, pero si la relación con la trisomía 21 se confirma, entonces es de esperar que la combinación de las pruebas séricas del primer trimestre, la TN y la presencia o ausencia del hueso nasal arroje una sensibilidad teórica de un 93%, con una tasa estimada de falsos negativos de un 1 % (15-16). En otras palabras, solo 1 % de pacientes tendría que someterse a un examen de diagnóstico prenatal invasivo, lo cual sería extraordinariamente beneficioso.

## CONCLUSIONES

1. El Ultrasonido Diagnóstico es una tecnología apropiada y de mucha utilidad en la identificación de hallazgos ecográficos prenatales que pueden ser eventualmente utilizados como marcadores en la identificación prenatal de cromosomopatías.



2. La especificidad y sensibilidad de los diferentes marcadores ultrasonográficos es variable entre cada uno de ellos.
3. El Ultrasonido 3D ofrece mayores posibilidades en la evaluación de algunos marcadores como ocurre en el caso de la translucencia nuchal.
4. La combinación del Despistaje de marcadores bioquímicos y ultrasonográficos es la política más integral y abarcadora para la detección prenatal masiva de cromosomopatías.
5. El pesquijaje de marcadores prenatales de cromosomopatías constituye una contribución importante para el asesoramiento genético prenatal al ofrecer una mayor seguridad al pronóstico del embarazo.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Kurjak A, Kupesic S: Clinical application of 3D sonography. The Parthenon Publishing Group Inc. Printed by Naeway Communication, Seoul, Korea. 2006.
2. Wald NJ, Kennard A., Hackshaw A., and McGuire A.: Antenatal screening for Down's syndrome. J Med Screen 1997; 4:181-6.
3. D' Ottavio G., Meir YJ, Rustico MA, et al.: Screening for fetal anomalies by ultrasound at 14 and 21 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10:375-80.
4. Monni G., Zoppi MA, Ibba RM, and Loris M.: Fetal nuchal translucency test for Down syndrome. Lancet 1997; 350:754
5. Seeds JW: Ultrasonographic screening for aneuploidy. N Engl J Med 1997; 337:381.
6. Haddow JE, Palomokie GE: Down's syndrome screening. Lancet 1996; 374: 1625.
7. Ghidini A., Strobelt N., Locateli A., and Vergani P.: Choroid Plexus Cysts in the Midtrimester Fetus. How ultrasonography can modify the risk of trisomy 18. Medical Imaging International. November- December / 2006.
8. Dorin S., Dufourt P., Valat AS, and et al.: Ultrasonographic signs of chromosome aberrations. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2008; 27: 290-7.
9. Snijders RJM, Nicolaides KH. En: Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 2006; 2: 122,128.
10. Suka AP, Snijders RSM et al.: Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 6:391-400.
11. Herman A., Maymon R., Dreazen E. et al.: Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12:398-403
12. Chung BL, Kim HJ, Lee KH. : The application of three-dimensional ultrasound to nuchal translucency measurement in early pregnancy (10-14 weeks): preliminary study. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 15:122-5
13. Saitano D: New options emerge in Down syndrome screening. LabMedica International. Vol. 20, No. 2; 3-4/2005: 24.
14. Haak M.C., Bartelings M.M., Gittemberg-de Groot A.C., Van Vugt J.M.G.: Cardiac Malformations in First trimester Fetuses with Increased Nuchal



Translucency: Ultrasound Diagnosis and Post-Mortem Morphology. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 20,1: 14.

15. Cursio P, Papageorghiou KH, Sonek J, Nicolaides AB: Absence of Nasal Bone in Fetuses with Trisomy 21 at 11-14 Weeks of Gestation: An Observational Study. Lancet 2007; 358: 1665-1667.

16. Senat M.V., Bernard J.P., Boulvain M., Ville Y.: Intra- and Interoperator Variability in Fetal Nasal Bone Measurement at 11-14 Weeks of Gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 22, 2:135-137.

Dirección: Calle Cuarta No. 17 entre C y D. Reparto "Hermanos Cruz". Pinar del Río.  
Teléfono: (48)-763573. E-mail: [hildelisa@princesa.pri.sld.cu](mailto:hildelisa@princesa.pri.sld.cu).